

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-247286

(43)Date of publication of application : 26.09.1995

(51)Int.Cl.

C07D487/04  
// C07B 57/00  
(C07D487/04  
C07D223:00  
C07D241:00 )  
C07M 7:00

(21)Application number : 07-004732

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 17.01.1995

(72)Inventor : YOSHIHARA HISAYOSHI  
TOMORI HIROSHI

(30)Priority

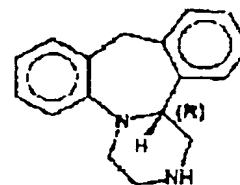
Priority number : 06 3348 Priority date : 18.01.1994 Priority country : JP

## (54) METHOD FOR OPTICALLY RESOLVING NITROGEN-CONTAINING CYCLIC COMPOUND

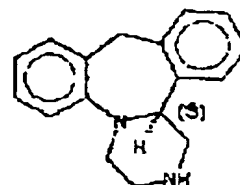
(57)Abstract:

PURPOSE: To optically resolve a nitrogen-containing cyclic compound useful as an intermediate for medicines, etc., by treating the optical isomer mixture of the cyclic compound having an asymmetric carbon atom and a basic nitrogen atom an optically active diacyl tartaric acid, etc., and subsequently optically separating the formed isomer salts from each other by the utilization of the difference between the solubilities of the optical isomers.

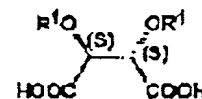
CONSTITUTION: A method for optically resolving a nitrogen-containing cyclic compound comprises treating the optical isomer mixture of a cyclic compound having an asymmetric carbon atom and a basic nitrogen atom in the ring, such as a compound of formula I or II (e.g. 1,2,3,4,10,14b-hexahydrodibenzo[c,f]pyrazino[1, 2-a]azepine) with an optically active diacyl tartaric acid of formula III [R1 is acry; (S) exhibits the S configuration] (e.g. dibenzoyl-L-tartaric acid.monohydrate) or an optically active diacyl tartaric acid of formula IV [R2 is acyl; (R) exhibits the R configuration] (e.g. dibenzoyl-D- tartaric acid.monohydrate) for forming the salt comprising the compounds in a molar ratio of 2:1, and subsequently utilizing the difference between the solubilities of the optical isomers, thus optically resolving the racemate mixture in high optical purities.



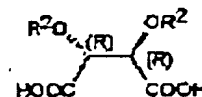
I



II



III



IV

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-247286

(43) 公開日 平成7年(1995)9月26日

(51) Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 5 0	7019-4C		
// C 0 7 B 57/00	3 5 0	7419-4H		
(C 0 7 D 487/04				
223: 00				
241: 00)				

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-4732	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成7年(1995)1月17日	(72) 発明者	吉原 久喜 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平6-3348	(72) 発明者	戸森 浩 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平6(1994)1月18日	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 含窒素環状化合物の光学分割方法

(57) 【要約】

【構成】「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学活性体混合物に、光学活性なジアシル酒石酸を作用させ、光学活性体と、ジアシル酒石酸とのモル比が2:1の塩を形成させ、溶解度の差を利用することを特徴とする、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学分割方法。

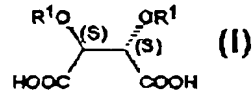
【効果】本発明の光学分割法は、簡便かつ効率が良く、工業的に使用できる優れた方法である。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学活性体混合物に、一般式 (I)

【化1】

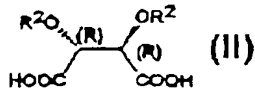


【式中、

R¹ はアシル基を示し、

(S) はS配位を示す。】で表される光学活性なジアシル酒石酸、又は、一般式 (I I)

【化2】



【式中、

R² はアシル基を示し、

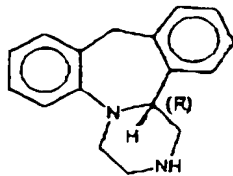
(R) はR配位を示す。】で表される光学活性なジアシル酒石酸を作用させ、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学活性体と、化合物

(I) 又は化合物 (I I) とのモル比が2:1の塩を形成させ、溶解度の差を利用することを特徴とする、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学分割方法。

【請求項2】「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」が、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンである、請求項1記載の光学分割方法。

【請求項3】請求項2において、化合物 (I) を作用させて塩を形成させる、式

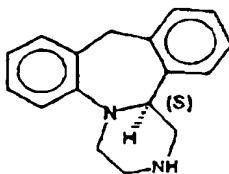
【化3】



を有する、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンの光学分割方法。

【請求項4】請求項2において、化合物 (I I) を作用させて、塩を形成させる、式

【化4】



を有する、(S)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンの光学分割方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【0002】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬品として利用できる化合物の合成中間体として有用な、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の効率的な光学分割方法に関し、好ましくは、抗アレルギー作用及び抗喘息作用を有する化合物の合成中間体として有用な、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の効率的な光学分割方法に関し、更には、抗アレルギー作用及び抗喘息作用を有する化合物の合成中間体として有用な、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンの光学分割方法に関する。

【0003】

【従来の技術】

### 1 光学分割法について

例えば、特開平第3-279383号公報に開示されているように、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学分割方法としては、次の2つの方法が知られている。

【0004】即ち、

【A法】：化合物を光学活性なアシル化剤を用いて、窒素原子のアシル化を行った後、得られた異性体混合物を分離し、脱アシル化を行い、単離する方法。

【0005】【B法】：ラセミ体の化合物に対して、0.5モル当量の光学活性なジアシル酒石酸を作用させ、得られた塩を分離後、塩基でフリー化を行い、単離する方法。

【0006】しかしながら、【A法】では、高価なアシル化剤を使用し、又、工程数も長くなり、一方、【B法】では、1回の分割操作では光学収率が低く、同様の操作を数回繰り返さなければならない等問題点があり、これらの方法は工業的に利用できる方法ではなかった。

### 【0007】2 不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物について

本発明の光学分割方法が適用できる「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」は、不斉炭素と塩基性の窒素原子が環内に存在する2乃至5環性の複素環系であれば特に限定はなく、そのような公知の化合物は多数存在するが、例えば、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ

[1, 2-a] アゼピン誘導体、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンズアゼピン誘導体等が公知であり、この化合物は、例えば、特開平第3-27

(3)

3

9383号公報に、極めて優れた抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用及び抗喘息作用を有する化合物の合成中間体として開示されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の新規な光学分割法について、永年に亘り鋭意研究を行った結果、既知の方法とは異って、光学活性体と分割剤のモル比が2:1からなる塩を、優先的に晶析させる分割方法が、簡便かつ効率が良く、工業的に使用できる優れた方法であることを見出し、本発明を完成した。

【0009】

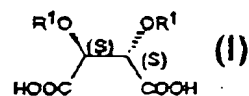
【発明の構成】

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学活性体混合物に、一般式(I)

【0011】

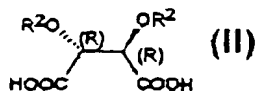
【化5】



【0012】【式中、R<sup>1</sup>はアシル基を示し、(S)はS配位を示す。】で表される光学活性なジアシル酒石酸、又は、一般式(I I)

【0013】

【化6】



【0014】【式中、R<sup>2</sup>はアシル基を示し、(R)はR配位を示す。】で表される光学活性なジアシル酒石酸を作用させ、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の光学活性体と、化合物(I)又は化合物(I I)とのモル比が2:1の塩を形成させ、溶解度の差を利用することを特徴とする、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」の新規な工業的光学分割方法であり、特に、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」が、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンである場合の光学分割方法であり、更には、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンの光学活性体混合物に、上記一般式

(I)で表される光学活性なジアシル酒石酸を作用させ、当該光学活性体と、化合物(I)とのモル比が2:1の塩を形成させ、溶解度の差を利用することを特徴とする、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンの新規な工業的光学分割方法であり、又、1,

4

2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ

[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンの光学活性体混合物に、上記一般式(I I)で表される光学活性なジアシル酒石酸を作用させ、当該光学活性体と、化合物(I I)とのモル比が2:1の塩を形成させ、溶解度の差を利用することを特徴とする、(S)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンの新規な工業的光学分割方法である。

【0015】「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」とは、1以上の不斉炭素と1以上の塩基性の窒素原子が環内に存在する2乃至5環性の複素環基であればよく、そのような基は、多数存在し、例えば、モルヒネ、コデインのようなモルヒネ誘導体；アトロピンのようなアトロピン誘導体；1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピン、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]ピロロ[2, 1-c][1, 4]ベンズアゼピンのようなアゼピン誘導体を挙げることができ、好適には、1の不斉炭素と1以上の塩基性の窒素原子が環内に存在する2乃至5環性の複素環基であり、更に好適には、1の不斉炭素と1の「塩を形成しうる塩基性の窒素原子」が環内に存在する2乃至5環性の複素環基であり、より更に好適には、アゼピン誘導体であり、最も好適には、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピン及び1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]ピロロ[2, 1-c][1, 4]ベンズアゼピンである。

【0016】R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の定義における「アシル基」とは、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒパロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノニルカルボニル、デシルカルボニル、3-メチルノニルカルボニル、8-メチルノニルカルボニル、3-エチルオクチルカルボニル、3, 7-ジメチルオクチルカルボニル、ウンデシルカルボニル、ドデシルカルボニル、トリデシルカルボニル、テトラデシルカルボニル、ペンタデシルカルボニル、ヘキサデシルカルボニル、1-メチルペンタデシルカルボニル、14-メチルペンタデシルカルボニル、13, 13-ジメチルテトラデシルカルボニル、ヘプタデシルカルボニル、15-メチルヘキサデシルカルボニル、オクタデシルカルボニル、1-メチルヘプタデシルカルボニル、ノナデシルカルボニル、アイコシルカルボニル、ヘナイクシルカルボニルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基

(4)

5

等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、2-トルオイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイル、2-メトキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイル、2, 4-ジニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基、4-プロモベンゾイル、2-プロモベンゾイル、2, 4-ジプロモベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、2, 4-ジクロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $t$ -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルカルボニル、アリルカルボニルのような「アルケニルカルボニル基」；ベンジルカルボニル、4-メトキシベンジルカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルカルボニル、2-ニトロベンジルカルボニル、4-ニトロベンジルカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルカルボニル基」を挙げることができる。好適には、「脂肪族アシル基」及び「芳香族アシル基」であり、更に好適には、「芳香族アシル基」であり、最も好適には、アリールカルボニル基、低級アルキル化アリールカルボニル基、低級アルコキシ化アリールカルボニル基及びハロゲン化アリールカルボニルであり、より好適には、アリールカルボニル基及び低級アルキル化アリールカルボニル基であり、最も好適には、ベンゾイル基及び4-トルオイル基である。

【0017】「光学分割方法」は、塩の形成工程と、塩から光学活性体を分離するフリー化工程からなる。塩の形成工程において、光学分割剤の使用量は、光学活性体と化合物(I)又は化合物(II)との比が2:1でなければならぬので、光学活性体の混合比及び化合物(I)又は化合物(II)のアシル基の種類(実際の使用重量の場合)に依存することになり、容易にその使用量を計算で算出することができ、その計算量の前後の一定の範囲を使用することができる。例えば、光学活性体が2種存在する場合、光学分割剤の好適な使用量は以下のようになる。即ち、(R)体と(S)体の存在比を、 $m:n$  (但し、 $m+n=1$ 、 $1>m$ 、 $n>0$ ) とすると、最適な使用量は  $0.5 \times m$  モル当量及び  $(0.5 \times$

6

$m+n)$  モル当量であり、各々の前後1割程度を含む範囲を好適な使用量として挙げることができる。従って、ラセミ体の場合の使用量は、0.25モル当量及び0.75モル当量となる。

【0018】特に、「不斉炭素及び塩基性の窒素原子を環内に有する環状化合物」が、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ

[1, 2-a]アゼピンである場合、化合物(I)を作用させて2:1の塩を生成させると、(S)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンと化合物(I)との塩の方が溶解度が大きいので、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンを選択的に光学分割することができ、化合物(II)を作用させて2:1の塩を生成させると、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンと化合物(II)との塩の方が溶解度が大きいので、(S)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンを選択的に光学分割することができる。尚、この場合、化合物(I)又は化合物(II)のアシル基が、ベンゾイル基である化合物が分割剤として特に好ましく、光学活性体がラセミ体の場合、通常、光学活性体の混合物に対して、0.2~0.3モル当量又は0.7~0.8モル当量を使用することによって行われる。

【0019】塩の形成工程は、通常、光学活性体の混合物と溶媒の混合物へ、予め少量の溶媒で溶かした化合物(I)又は化合物(II)の溶液を滴下することにより行う。塩の形成反応に用いる溶媒としては、通常、溶媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、水、水溶性有機溶媒、又は水と水溶性有機溶媒の混合溶媒が使用され、斯かる水溶性有機溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロパノールのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド、 $N$ ,  $N$ -ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、更に好適には、アルコール類である。溶媒として好ましくは、アルコール類及び含水アルコール類であり、最も好ましくはメタノール及び体積比で20%以下の水を含む含水メタノールである。

【0020】反応温度は、通常、0℃~還流温度で行われるが、好ましくは、滴下中及び滴下後30分程、反応温度を60~80℃付近に保ち、その後徐々に冷却し、

7

最終的に10～30℃付近の温度で塩の濾過を行う。

【0021】得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶又は再沈殿によって分離、精製することができる。

【0022】フリー化工程は非水溶性有機溶媒と水との2相系溶媒へ、塩及び塩に対して当量若しくは小過剰の塩基を加え、攪拌することにより行われる。使用される非水溶性有機溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができる。使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム $\alpha$ -ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類を挙げることができ、更に好適には、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物であり、最も好適には、アルカリ金属炭酸水素塩である。

【0023】本工程は、0℃～還流温度の温度範囲で行われるが、塩基としてアルカリ金属水酸化物を使用する場合、0～20℃が好ましく、塩基としてアルカリ金属炭酸水素塩若しくはアルカリ金属炭酸塩を使用する場合、60℃～80℃が好ましい。

【0024】反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、目的化合物を含む非水溶性有機層を分離し、水等で洗浄後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社

(5)

8

製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0025】

【発明の効果】本発明の新規な光学分割法は、既知の方法とは異って、光学活性体と分割剤のモル比が2：1からなる塩を、優先的に晶析させることによる光学分割方法であり、簡便かつ効率良く非常に高い光学純度を有する光学活性体が得られ、しかも、工業的に入手できる分割剤を使用するため、工業的に利用できる優れた方法である。

【0026】以下に、実施例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

【0027】

【実施例1】

(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンの製造

（1）塩形成工程：1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピンのラセミ体（100.2g、0.40mol）の10%（v/v）含水メタノール（1200ml）溶液へ、ジベンゾイル-L-酒石酸・1水和物（37.6g、0.1mol）の10%（v/v）含水メタノール（300ml）溶液を、70～72℃下で滴下し、更に同温で30分間攪拌を続けた。反応混合物を、約1時間かけて、20℃までゆっくり冷却し、析出した結晶を濾取し、少量の10%（v/v）含水メタノールで洗浄・乾燥し、(S)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピン：ジベンゾイル-L-酒石酸＝2：1の塩の1水和物を、59.2g（収率67.5%）得た。

融点：185.5～186.5℃（分解）

〔 $\alpha$ 〕<sub>D</sub><sup>23</sup>：+288°（c=0.20, N, N-ジメチルホルムアミド）

続いて、濾液を濃縮し、残留物へ、トルエン（1500ml）及び炭酸水素ナトリウム水溶液（炭酸水素ナトリウム5.88g）を加え、70℃で攪拌した。両層を分配した後、有機層を濃縮し、光学異性体比が、(R)体：(S)体＝68：32から成る混合物を、66.4g（0.265mol）回収した。これに、10%（v/v）含水メタノール（400ml）を加えて溶解した後、ジベンゾイル-D-酒石酸・1水和物（37.6g、0.1mol）の10%（v/v）含水メタノール

(6)

9

(200ml) 溶液を、70~72℃下で滴下し、更に同温で30分間攪拌を続けた。反応混合物を、約1時間かけて、20℃までゆっくり冷却後、析出した結晶を濾取し、少量の10% (v/v) 含水メタノールで洗浄・乾燥し、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピン: ジベンゾイル-D-酒石酸=2:1の塩の1水和物を、75.2g (収率85.7%) 得た。

【0028】融点: 186.0~186.5℃ (分解)  
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>: -278° (c=0.20, N, N-ジメチルホルムアミド)

元素分析値 (C<sub>52</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>・H<sub>2</sub>O として)

計算値: C, 71.21; H, 5.98; N, 6.39

実測値: C, 70.83; H, 5.98; N, 6.31

### (2) フリー化工程:

(1) により得られた、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピン: ジベンゾイル-D-酒石酸=2:1の塩の1水和物 (219.3g, 0.25mol) へ、トルエン (2000ml)、水 (1000ml) 及び炭酸水素ナトリウム (44.2g, 0.525mol) を加え、70℃で30分攪拌を行った。次いで、両層を分配し、水層をトルエン (500ml) で再抽出した。トルエン層を合致し、水 (500ml) で2回で洗浄し、溶媒を留去し、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンの粗結晶を定量的に得た。この粗結晶を、トルエン-イソプロピルエーテル [1:3 (v/v)] 500ml から再結晶し、標記化合物を100.7g 得た。又、濾液を濃縮後、同様に再結晶を行い、標記化合物を16.8g 得た。

【0029】総収量: 117.5g (収率93.8%)  
融点: 130.0~130.5℃

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>: -497° (c=1.00, メタノール)

光学純度 >99% ee

### (3) 光学純度測定条件:

カラム: キラルセル OJ (ダイセル化学工業製、4.6φ×250mm)

溶離液: 2-プロパノール/ヘキサン=2/1; 流速: 0.7ml/min;

保持時間: (R) 体=約6.7分

(S) 体=約7.8分

【0030】

【実施例2】1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンのラセミ体 (200.3g, 0.80mol) の10% (v/v) 含水メタノール (3500ml) 溶液へ、ジベンゾイル-D-酒石酸・1水和物 (75.3g, 0.2mol) の10% (v/v) 含水メタノール (5

10

00ml) 溶液を、70~72℃下で滴下し、更に同温で30分間攪拌を続けた。ついで、反応混合物を約1時間かけて、20℃までゆっくり冷却した後、析出した結晶を濾取し、少量の10% (v/v) 含水メタノールで洗浄・乾燥し、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピン: ジベンゾイル-D-酒石酸=2:1の塩の1水和物を113.7g 得た。又、濾洗液を約1000ml まで濃縮し、析出した結晶を濾取し、同様に洗浄・乾燥し、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピン: ジベンゾイル-D-酒石酸=2:1の塩の1水和物を17.6g 得た。

総収量: 131.3g (収率74.8%)

得られた塩の一部を、実施例1と同様にフリー化を行って、(R) 体の光学純度を測定した結果、何れも>99% eeであった。

【0031】

【実施例3】1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンのラセミ体 (2.50g, 10mmol) のメタノール (43.7ml) 溶液へ、ジベンゾイル-D-酒石酸・1水和物 (940.9mg, 2.5mmol) のメタノール (6.3ml) 溶液を還流下に滴下し、更に30分間還流を続けた。ついで、反応混合物を約1時間かけて、20℃までゆっくり冷却した後、析出した結晶を濾取し、少量のメタノールで洗浄・乾燥し、(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピン: ジベンゾイル-D-酒石酸=2:1の塩の1水和物を1.15g (収率52.5%) 得た。得られた塩の一部を、実施例1と同様にフリー化をおこなって、(R) 体の光学純度を測定した結果、>99% eeであった。

【0032】

【実施例4】1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピンのラセミ体 (2.50g, 10mmol) のメタノール (43.7ml) 溶液へ、ジベンゾイル-D-酒石酸・1水和物 (2.82g, 7.5mmol) のメタノール (6.3ml) 溶液を、還流下に滴下し、更に30分間還流を続けた。以降、実施例3と同様に操作し、

(R)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピン: ジベンゾイル-D-酒石酸=2:1の塩の1水和物を1.33g (収率60.7%) 得た。得られた塩の一部を、実施例1と同様にフリー化をおこなって、(R) 体の光学純度を測定した結果、>99% eeであった。

【0033】

【実施例5】1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1, 2-a] アゼピ



(7)

11

ンのラセミ体 (2.50 g、10 mmol) のメタノール (43.7 ml) 溶液へ、ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸・1水和物 (1.01 g、2.5 mmol) のメタノール (6.3 ml) 溶液を還流下で滴下し、更に30分間還流を続けた。以降、実施例3と同様に操作し、(R)-1,2,3,4,10,14b-ヘキサヒドロジベンゾ [c, f] ピラジノ [1,2-a] アゼピン:ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸=2:1の塩の1水和物を1.22 g (収率54.1%) 得た。

12

融点: 182~183℃ (分解)

 $[\alpha]_D^{23} : -270^\circ$  ( $c=0.20$ , N, N-ジメチルホルムアミド)
元素分析値 ( $C_{52}H_{50}N_4O_8 \cdot H_2O$  として)

計算値: C, 71.66; H, 6.24; N, 6.12

実測値: C, 71.22; H, 6.21; N, 6.19

得られた塩の一部を、実施例1と同様にフリー化をおこなって、(R)体の光学純度を測定した結果、99% eeであった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

C 07 M 7:00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所